

09/869914

PCT/JP00/00002

04.01.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 18 FEB 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 1月 8日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第002971号

出 願 人

Applicant (s):

帝国臓器製薬株式会社

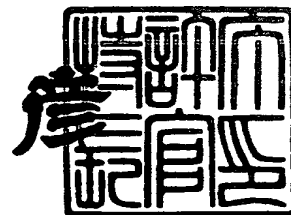
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月 4日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3002717

【書類名】 特許願

【整理番号】 9901011

【提出日】 平成11年 1月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 37/02

【発明者】

 【住所又は居所】 長崎県長崎市梁川町 1 9 - 1 - 5 0 3

 【氏名】 河野 通明

【発明者】

 【住所又は居所】 長崎県長崎市葉山 1 - 8 - 1 - 2 1 2

 【氏名】 渡邊 一石

【特許出願人】

 【識別番号】 000002990

 【氏名又は名称】 帝国臓器製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100060782

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 小田島 平吉

【選任した代理人】

 【識別番号】 100074217

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 江角 洋治

【選任した代理人】

 【識別番号】 100103311

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 小田嶋 平吾

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 019666

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗腫瘍剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 微小管作用剤と ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と一緒に又は別々に投与して腫瘍を処置するための微小管作用剤と ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の組み合わせ。

【請求項 2】 微小管作用剤がチューブリン重合阻害剤である請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 3】 チューブリン重合阻害剤がドラスタチン 1 0 及びその類縁化合物又はビンクリスチン及びその類縁化合物である請求項 2 に記載の組み合わせ。

【請求項 4】 ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤が MAPキナーゼ阻害剤、MAPキナーゼキナーゼ阻害剤及び MAPキナーゼキナーゼ阻害剤である請求項 1 に記載の組み合わせ。

【請求項 5】 ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と組み合わせて使用するための微小管作用剤を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項 6】 微小管作用剤と ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を組み合わせて使用することが記載された表示又は文書を包装材料上又は包装材料内に有することを特徴とする医薬製品。

【請求項 7】 ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を有効成分とする微小管作用剤の抗腫瘍作用増強剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、微小管作用剤と ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と一緒に又は別々に投与して腫瘍を処置するための微小管作用剤と ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の組み合わせ、ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と組み合わせて使用するための微小管作用剤を有効成分とする抗腫瘍剤、及び ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と微小管作用剤を組み合わせて使用することが記載された表示又は文

書を包装材料上又は包装材料内に有する医薬製品、並びにERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を有効成分とする微小管作用剤の抗腫瘍作用増強剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

微小管は、動物・植物・真菌等の真核生物の細胞に広く存在する直径25nm前後の管状蛋白繊維で、その機能としては、有糸分裂装置の形成、細胞形態の形成と維持、鞭毛・纖毛運動、細胞内オルガネラの配置、物質輸送、ホルモン分泌、細胞膜の流動性など極めて多岐にわたり、また特に神経細胞においては軸索や樹状突起の主構成分子として存在し、モーター蛋白のレールとして物質の輸送に寄与している。この微小管は、チューブリン・ $\alpha\beta$ ヘテロ2量体が規則正しく重合して形成されており、細胞周期の進行に伴い重合／脱重合による消長を繰り返している。またこれら微小管は微小管結合蛋白質(MAPs、 τ 蛋白)によってもその重合／脱重合が制御されており、その制御機構は主にこれら微小管結合蛋白質を基質とする蛋白質リン酸化酵素(キナーゼ)、及び蛋白質脱リン酸化酵素(フォスファターゼ)によって引き起こされるものである。これらのことから、この微小管系に作用する化合物は、細胞分裂阻害など様々な生物活性を示し、抗腫瘍剤をはじめとして、抗カビ剤、駆虫剤、除草剤などとしての幅広い効果が期待される。微小管作用剤は、その作用部位によって、 β -チューブリンに結合する化合物と微小管結合蛋白に結合する化合物とに別けられ、更に β -チューブリンに結合する化合物は、結合することによりチューブリンの重合を阻害する化合物と、逆にチューブリンの異常な重合を促進する化合物とに別けられる。この中でも、特にチューブリン重合を阻害する化合物は、直接的に微小管形成を阻害する結果として細胞分裂を抑制するので、増殖期細胞に対して選択的な影響を及ぼすことが期待され、いくつかの化合物については現在抗腫瘍剤として使用され或いは開発が進められている。

【0003】

一方、ERK・MAPキナーゼは、真核生物に普遍的に存在するセリン／スレオニンキナーゼであり、それは多様な細胞外刺激に応答した様々な生命現象(細胞増殖、神経細胞分化、細胞運動亢進、卵細胞成熟、など)の誘導において中心的な役

割を果たしていることが明らかにされている。すなわち、様々な細胞増殖・分化因子などが標的細胞表面に存在する各受容体と特異的に結合することを契機として引き起こされる細胞内シグナル伝達反応系において、ERK・MAPキナーゼはまさに中心的な役割を果たしている。上記細胞内シグナル伝達系（ERK・MAPキナーゼカスケード）において、ERK・MAPキナーゼの上流では幾つかのシグナル分子が機能していることが知られており、その中で最もよく解析されているものとしては R a s、R a f -1、MEK などがある。具体的には、外界刺激に応答して G T P 結合蛋白の一種である R a s が活性化され、次に M A P キナーゼキナーゼキナーゼ（M A P K K K）の一種である R a f -1（セリン／スレオニンキナーゼ）が活性化される。R a f -1は次に、セリン／スレオニン残基、およびチロシン残基のいずれをもリン酸化するという特異な基質特異性を持つ M A P キナーゼキナーゼの一種、MEK1/2をリン酸化／活性化する。ここで活性化されたMEK1/2は不活性型のM A P キナーゼ（E R K 1/2）を、そのキナーゼサブドメインV I IとV I I Iの間に存在するThr-Glu-Tyr（T E Y）配列のT（スレオニン）とY（チロシン）残基をリン酸化することによって活性型のM A P キナーゼに変える。このようにして活性化されたM A P キナーゼ（E R K 1/2）は次に細胞質から核内に移行し、そこで幾つかの転写因子のリン酸化／活性化などを誘導することで、最終的な生理応答の発現につながると考えられている。ERK・MAPキナーゼカスケードは上述のように様々な生理応答の発現に関与していることが知られているが、特にそれは細胞増殖促進においては必須の役割を果たすことが明らかになっている。すなわちERK・MAPキナーゼカスケードを遮断することで、細胞増殖を抑制をすることが期待される。

【0004】

しかしながら、上述の微小管に作用する化合物とERK・MAPキナーゼカスケードを遮断する化合物を組み合わせ、抗腫瘍剤として用いることの有効性に関してはこれまで全く知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を組み合

わせて用いることにより、非常に効果の優れた抗腫瘍剤を提供することである。

【0006】

また、本発明の別の目的は、包装材料上又は包装材料内に微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤とを組み合わせ使用することが記載された表示又は文書を有する医薬製品を提供することである。

【0007】

さらに、本発明の別の目的は、微小管作用剤の抗腫瘍作用の増強剤として用いられるERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の新規な用途を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、微小管作用剤の抗腫瘍作用について種々研究を重ねた結果、抗腫瘍作用を示す微小管作用剤にERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を組み合わせ使用することにより、意外にも微小管作用剤の抗腫瘍作用が著しく増強されることを見出した。

【0009】

【発明の実施の形態】

しかして、本発明によれば、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と一緒に又は別々に投与して腫瘍を処置するための微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の組み合わせが提供される。

【0010】

また、本発明によれば、ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と組み合わせ使用するための微小管作用剤を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

【0011】

また、本発明によれば、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を組み合わせ使用することが記載された表示又は文書を包装材料上又は包装材料内に有する医薬製品が提供される。

【0012】

さらに、本発明によれば、ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を有効成分とする微小管作用剤の抗腫瘍作用増強剤が提供される。

【0013】

本発明において用いられる「微小管作用剤」とは、微小管系に作用して抗腫瘍作用を示す薬物を意味し、その作用部位によって、 β -チューブリンに結合する化合物と微小管結合蛋白に結合する化合物とに別けられ、更に β -チューブリンに結合する化合物は、結合することによりチューブリンの重合を阻害する化合物とそれとは反対にチューブリンの異常な重合を促進する化合物とに別けられる。具体的には、チューブリンの重合を阻害する化合物としては、例えば、ドラスタチン10及びその類縁化合物、ピンクリスチン及びその類縁化合物、メイタンシン(maytansine) (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.5800)、リゾキシシン(rhizoxin)、ホモプシン(phomopsin)、ユスチロキシシン(ustiloxin)、コンブレスタチン(combrestatin)等を挙げることができる。また、チューブリンの重合を促進する化合物としては、例えば、パクリタキセル(paclitaxel) (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.7117)、ドセタキセル(docetaxel)、タキソテール、タクススピン(taxuspine)等を挙げることができる。

【0014】

一方、微小管結合蛋白に結合する化合物としては、例えば、グリセオフルビン (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.4571)、エストラムスチン (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.3749) 等が挙げられる。

【0015】

本発明において用いることができる微小管作用剤として好ましい化合物は、チューブリンの重合を阻害する作用を示す化合物であり、この中でもとりわけドラスタチン10及びその類縁化合物、並びにピンクリスチン及びその類縁化合物が好適に用いられる。

【0016】

これらのドラスタチン10及びその類縁化合物の具体例としては、例えば、特開平2-167278号公報、国際公開WO93/03054号パンフレット、国際公開WO95/09864号パンフレット、国際公開WO96/33212号パンフレット、特開平6-293795号公報、特開平7-70173号公報、特開平8-59693号公報、特開平8-81493号公報、特開平8-11

9990号公報、特開平8-188594号公報、特開平9-77791号公報、特表平7-506580号公報、特表平8-504415号公報等の文献に記載されているものが挙げられる。

【0017】

また、ピンクリスチン及びその類縁化合物の具体例としては、例えば、ピンクリスチン (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.10124)、ピンブラスチン (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.10119)、ビンデシン (THE MERCK INDEX 12th EDITION No.10125) 等を挙げることができる。

【0018】

本発明において用いられる「ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤」とは、ERK・MAPキナーゼカスケードの特定の分子に作用して最終的にMAPキナーゼの作用が有効に発揮されないようにする化合物を意味し、理論的には、MAPKKKの作用を阻害して活性型のMAPキナーゼキナーゼが有効に生成されないようにする化合物、活性型MAPキナーゼキナーゼの作用を阻害して活性型のMAPキナーゼが有効に生成されないようにする化合物、又は活性型MAPキナーゼの作用を阻害する化合物の全てが含まれる。

【0019】

これらのERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の具体例としては、例えば、2-(2-アミノ-3-メトキシフェニル)-4H-クロメン-4-オン (以下「PD98059」という。Proc. Natl. Acad. Sci., Vol.92, pp.7686-7689, 1995)、1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス(2-アミノフェニルチオ)ブタジエン (以下「U1026」という。J. Biol. Chem., Vol.273, pp.18623-18632, 1998) 等を挙げることができる。

【0020】

本発明の抗腫瘍剤において使用される微小管作用剤又はERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤は、必要に応じて、無機酸もしくは有機酸又は無機塩基もしくは有機塩基と製薬学的に許容しうる塩を形成させて用いることができる。塩を形成させるのに用いられる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等が挙げられ、有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、蔞酸、マロ

ン酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸等が挙げられる。一方、塩を形成させるのに用いられる無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カルシウム等が挙げられ、有機塩基としては、例えば、メチルアミン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、モルホリン等を挙げることができる。

【 0 0 2 1 】

本発明の抗腫瘍剤は、固体形態（例えば、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、丸剤、トローチ錠など）、半固体形態（例えば、坐剤、軟膏など）又は液体形態（例えば、注射剤、乳剤、懸濁液、エリキシル剤、ローション、スプレーなど）のいずれかの製剤形態に調製して用いることができる。かかる製剤の製造の際に使用しうる添加物としては、例えば、でん粉、ブドウ糖、白糖、乳糖、果糖、マルトース、マンニット、ソルビット、シクロデキストリン、ケイ酸誘導体、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はその塩、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、p-ヒドロキシ安息香酸アルキルエステル、セチルアルコール、シロップ、エタノール、プロピレングリコール、ワセリン、カーボワックス、グリセリン、塩化ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸、乳酸、水酸化ナトリウム、ポリ乳酸、ポリ乳酸-グリコール酸等が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

なお、上記製剤は、有効成分である微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を一つの製剤中に両方とも含有する製剤として調製してもよく、また、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤とをそれぞれ別々の製剤として調製することもできる。

【 0 0 2 3 】

本発明の抗腫瘍剤は、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を組み合わせて投与さえすれば、それらを一緒に投与すること又は所定の時間間隔で

別々に投与することのいずれも可能であり、医師の判断や患者の症状等に応じて、これらの投与方法を適宜選択することができる。なお、別々に投与する場合は、ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を先に投与することが望ましい。

【0024】

また、本発明の抗腫瘍剤において、微小管作用剤及び／又はERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤を含む医薬製品の包装材料上又は包装材料内には、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の組み合わせに関するこれらの使用法が記載された表示又は文書が存在していることが好ましい。

【0025】

本発明の製剤中における微小管作用剤及びERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の含有量はその剤形等に応じて変えることができるが、一般に、固体及び半固体形態の場合には0.1～50重量%の範囲内の濃度で、そして液体形態の場合には0.05～10重量%の範囲内の濃度で抗腫瘍剤を含有することが望ましい。

【0026】

本発明に従う抗腫瘍剤の投与量は、投与経路、症状の種類及びその軽重、医者の診断等により広範に変えることができるが、微小管作用剤については、一般に許容される有効な用量は約0.1～約1000mg／回であり、好適には約0.5～約500mg／回とすることができる。また、ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤については、一般に許容される有効な一日用量は約0.1～1000mg／回であり、好適には約50～約500mg／回とすることができる。

【0027】

しかし、上記の如く患者の症状の種類及びその軽重、医師の診断に応じて上記範囲の下限よりも少ない量又は上限よりも多い量を投与することはもちろん可能である。上記投与量の薬剤は数時間乃至1ヶ月に1回投与することができる。

【0028】

【実施例】

以下、試験例及び実施例により本発明を更に具体的に説明する。

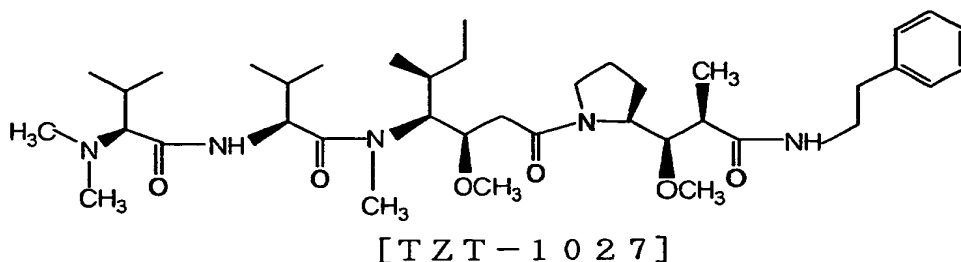
【0029】

試験例

以下の試験において、微小管作用剤としては下記式で表わされるドラスタチン 10 の類縁化合物（以下「TZT-1027」という）又はビンクリスチンを用い、ERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤としてはPD98059を用いた。

【0030】

【化1】



1. サンプルの調製

ヒト大腸癌細胞であるWiDr細胞（HSRRBより入手）を、直径6cmのプラスチック製培養皿中の10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に、 2.0×10^5 cells/3 mLとなるように播種し、5%CO₂下、37℃で48時間培養した。更に、1/1000容のPD98059（終濃度50 μmol/L）又は溶媒（DMSO）を添加して12時間培養した後、1/1000容のTZT-1027（終濃度10 nmol/L）又は溶媒（乳酸緩衝液）を添加した。なお、微小管作用剤としてビンクリスチンを用いた場合は、1/1000容の硫酸ビンクリスチン（終濃度100 nmol/L）又は溶媒（DMSO）を添加した。TZT-1027或いはビンクリスチン又は溶媒添加から24、48、72或いは96時間後に下記により細胞を採取、処理した。なお、これらの96時間後に相当する溶媒コントロール及びPD98059単独添加の細胞も同様に採取、処理した。

【0031】

まず、培地を遠沈管に全て移した後、培養皿に0.05%トリプシン/リン酸緩衝化生理食塩液（PBS）-EDTA溶液1 mLを添加し、37℃で5分間インキュベートして浮遊させた細胞を先の培地に合わせ、1500 rpmで5分間遠心分離した。次いで、沈渣を1 mLのPBSに再浮遊させて遮光マイクロチューブに移し、2500 rpmで5分間遠心分離し、沈渣を60 μLのPBSに懸

濁した後、 $140\mu\text{L}$ の 100% エタノールを添加、攪拌して -20°C に一晚以上静置した。更に、 2500rpm で5分間遠心分離し、沈渣にリン酸-クエン酸緩衝液($0.2\text{M Na}_2\text{PO}_4:0.1\text{M}$ クエン酸 $=24:1$)を $100\mu\text{L}$ 加えて室温で30分間攪拌(500rpm)した。 2500rpm で5分間遠心分離し、沈渣に $100\mu\text{L}$ のPBS及び $1\mu\text{L}$ のRNase溶液(10mg/mL (PBS)、SIGMA社より入手)を加え、 37°C で30分間インキュベートした。その後、 $880\mu\text{L}$ のPBS及び $20\mu\text{L}$ のヨウ化プロピジウム(以下「PI」という)溶液(1mg/mL (PBS)、和光純薬工業より入手)を加え、室温で攪拌しながら30分間反応させ、測定するまで暗所、氷冷下に静置した。

【0032】

2. 死細胞率

死細胞率は、EPICS XLシステム(COULTER社製)を用いて測定解析した。解析を始めるにあたり、EPICS XLシステムのシステムチェックをDNACheck(COULTER社製)により行なった。

【0033】

次に、DNA含量をパラメーターとして死細胞率を算出するために用いるプロトコルの作成を行なうにあたり、そのプロトコル中でパラメーターとしてFS(前方散乱光)、SS(側方散乱光)、FL3(PI蛍光測定)を選定し、取り込み細胞数を30,000とした。更に、実際に測定する細胞のコントロールサンプルを測定しながら各々のパラメーターを考慮に入れて検出器の感度及び各領域の設定を行った。測定は、サンプルを数回ピペッティングした後、フィルターを通して専用チューブに移し、EPICS XL本体にセットして行った。死細胞も取り込んだデータからダブレット及びトリプレット等を除去したプロトコル中のヒストグラムにより死細胞率を算出した。その測定結果を下記表1に示す。

表1

ERK・MAPキナーゼ			
微小管作用剤	カスケード遮断剤	時間	死細胞率(%)
なし(乳酸緩衝液)	なし(DMSO 0.1%)	96	3.0

なし(乳酸緩衝液)	PD98059(50 μ mol/L)	9 6	8. 9
TZT-1027(10nmol/L)	なし(溶媒のみで処理)	2 4	3. 8
		4 8	9. 2
		9 6	2 3. 3
TZT-1027(10nmol/L)	PD98059(50 μ mol/L)	2 4	1 0. 5
		4 8	3 5. 9
		9 6	4 8. 1
ビンクリスチン(100nmol/L)	なし(溶媒のみで処理)	2 4	4. 5
		4 8	8. 4
		7 2	2 3. 3
ビンクリスチン(100nmol/L)	PD98059(50 μ mol/L)	2 4	1 2. 1
		4 8	3 7. 4
		7 2	5 8. 7

実施例 1

注射剤：

		mg / アンプル
主 薬	T Z T - 1 0 2 7	0. 2
等張化剤	塩化ナトリウム	7 3. 0
p H調整剤	乳酸	適 量
p H調整剤	水酸化ナトリウム	適 量
溶 剤	注射用水	適 量
		1 mL

注射用水に塩化ナトリウム及び乳酸を溶かし、その溶液に主薬を溶解する。
水酸化ナトリウムで p H を 4 ～ 5 に調整後、注射用水を加え、規定量にする。

錠剤：

	mg /錠
PD98059	20.0
でん粉	5.0
乳糖	132.0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10.0
タルク	1.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	170.0

PD98059を70ミクロン以下の粒度に粉碎し、それにでん粉、乳糖及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを加えてよく混合する。10%のでん粉のりを上記混合粉体に加えて攪拌混合し、顆粒を製造する。乾燥後粒径を1000ミクロン前後に整粒し、これにタルク及びステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 2 種類の薬剤を組み合わせる用いることによる、非常に効果の優れた抗腫瘍剤の提供。

【解決手段】 本発明は、微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤と一緒に又は別々に投与して腫瘍を処置するための微小管作用剤とERK・MAPキナーゼカスケード遮断剤の組み合わせに関する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第002971号
受付番号	59900012145
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成11年 2月13日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000002990
【住所又は居所】	東京都港区赤坂2丁目5番1号
【氏名又は名称】	帝国臓器製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】	100060782
【住所又は居所】	東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内
【氏名又は名称】	小田島 平吉

【選任した代理人】

【識別番号】	100074217
【住所又は居所】	東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館内 小田島特許事務所

【氏名又は名称】	江角 洋治
----------	-------

【選任した代理人】

【識別番号】	100103311
【住所又は居所】	東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館
【氏名又は名称】	小田嶋 平吾

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 2 9 9 0]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 9 日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都港区赤坂 2 丁目 5 番 1 号
氏 名 帝国臓器製薬株式会社